

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

No 413

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ISAAC Roland, né le 24 novembre 1931 à Paris

Présentée et Soutenue publiquement le 11 Mai 1970

L'UTILISATION DE LA SCINTIGRAPHIE
AU BICHLORURE DE MERCURE 197 POUR LE DIAGNOSTIC DES
CANCERS THORACIQUES

Président : M. KELLERSHOHN Claude, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

Nº

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

I S A A C Roland, né le 24 novembre 1931 à Paris

Présentée et Soutenue publiquement le 11 Mai 1970

**L'UTILISATION DE LA SCINTIGRAPHIE
AU BICHLORURE DE MERCURE 197 POUR LE DIAGNOSTIC DES
CANCERS THORACIQUES**

Président : M. KELLERSHOHN Claude, Professeur.



DEDICACES

REMERCIEMENTS

A mes Parents.

Ils ont tout fait pour moi. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma piété filiale infinie.

Au Professeur Claude Kellershohn, Chef du Service Frédéric-Joliot, Président de cette Thèse.

Sa haute personnalité humaine et scientifique a marqué, d'une façon inoubliable, l'heureux séjour que j'ai eu le privilège de faire dans son Service. Qu'il veuille bien accepter de voir, dans cette Thèse, le témoignage de ma très profonde gratitude.

Au Docteur Claude Raynaud, Chef-Adjoint du Service Frédéric-Joliot.

Il a bien voulu diriger ce travail qui, sans lui, n'aurait pu être réalisé. Il m'a, chaque jour, aidé et encouragé avec efficacité et bienveillance. Je le prie d'agréer mes remerciements les plus vifs et les plus cordiaux.

Au Professeur Alexandre Desgrez

qui m'a inspiré le sujet de cette Thèse, et qui m'a si souvent conseillé, avec compétence et gentillesse.

Au Professeur Jean Coursaget, Directeur du Département de Biologie du Commissariat à l'Energie Atomique (Saclay).

Il a été mon premier Maître de Biophysique, et m'a donné le goût de cette discipline.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Reims, de la Faculté de Médecine, des Hôpitaux et de la Faculté des Sciences de Paris, de l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires,

qui m'ont enseigné avec tant d'intelligence et de dévouement.

Aux Docteurs O. Monod, M. Rymer, P. Blanchon, E. Albert, J. Le Gal, J. Gardel, M. Van Quaethem, aux Chefs de Service et à mes camarades et amis de l'Hôpital d'Orsay et du Commissariat à l'Energie Atomique, dont la coopération chaleureuse et éclairée m'a été si précieuse.

INTRODUCTION

A - HISTORIQUE

Le mercure est employé depuis longtemps en médecine humaine en raison de ses propriétés antiseptiques et antisyphtiques. Depuis l'Antiquité, certaines manifestations pathologiques ont été attribuées au mercure, telles que le tremblement observé chez les mineurs de cinabre, décrit en 1551 par Benedictus Victor.

Mais ce n'est qu'à partir de la seconde moitié du XIXème siècle qu'une étude scientifique des effets du mercure sur l'organisme a pu être entreprise, par des cliniciens, des anatomo-pathologistes ou des chimistes, lors d'intoxications aiguës ou chroniques, médicamenteuses ou professionnelles. Dès que des méthodes d'analyse quantitative de ce métal furent mises au point, on s'efforça de déterminer sa teneur dans les organes ou les excréments. Les cas examinés, cependant, étaient toujours des cas d'intoxication, et les méthodes de dosage utilisées ne permettaient pas d'évaluer les faibles teneurs. La portée de ces premiers travaux fut donc limitée, mais les résultats obtenus révélèrent quelques faits fondamentaux, tels que l'affinité du mercure pour le rein, considéré actuellement comme organe critique pour ce métal.

A partir de 1950, l'emploi de radio-éléments artificiels du mercure, donna un nouvel essor aux recherches fondamentales et permit son introduction en médecine dans les domaines de l'exploration fonctionnelle et du diagnostic.

L'affinité du mercure pour le rein a pu être précisée dès cette époque, [Milnor et coll 1950 (18) ; Grossmann et al. 1951 (9) ; Adam, 1951 (1) ; Borghgraef et coll., 1956 (3)] aussi bien sous forme de diurétique mercuriel que sous forme de bichlorure. C'est à cette époque également que commencèrent à se développer les méthodes de scintigraphie. En 1960, Mac Afee et Wagner (17), utilisant la capacité du rein à concentrer le mercure, proposèrent un diurétique mercuriel, la Néohydrine marquée au mercure 203, comme agent pour la scintigraphie rénale.

Pour la scintigraphie rénale également, Kellershohn et coll. (21) montrèrent, en 1962, l'intérêt que présente un autre isotope radioactif, le mercure 197, employé sous forme de bichlorure.

Blau et Bender (2), dès 1960, constatèrent que la Néohydrine 203 permettait aussi de visualiser les tumeurs cérébrales. En 1963, Sodee, qui avait obtenu de bons résultats avec la Néohydrine 197, dans la détection des tumeurs cérébrales, constata que le même produit permettait de révéler des foyers hémorragiques cérébraux.

En 1964, Sodee (26, 27) montra encore que la néohydrine ne se concentre pas seulement dans les tumeurs cérébrales, mais aussi dans les lésions cancéreuses en général, indépendamment de leur site. La même année, Johnston et coll. (14) utilisant la Néohydrine 197, montrèrent la fixation du produit par des lésions tumorales cervicales ou céphaliques (autres que cérébrales).

Pendant que ces recherches se poursuivaient à l'aide de la Néohydrine, d'autres auteurs [Wolff et Fischer (28, 29), Desgrez et Raynaud (5)], constataient, en 1962, la fixation du bichlorure de mercure 197 sur des métastases tumorales. En 1964, Wolff et Fischer (28, 29) publièrent les résultats obtenus à partir d'un grand nombre d'observations. Ils montrèrent que le mercure, sous forme de bichlorure, se fixe sur les tumeurs en général, mais sans spécificité.

Dès 1965, nous avons repris ces travaux dans le sens qui sera exposé plus loin. En 1967, nous avons publié nos premiers résultats dans les domaines de la pathologie thoracique [Rymer M., Isaac R., Raynaud C., Kellershohn C. (24) et Raynaud C., Isaac R., Rymer M., Blanchon P., Monod O., Kellershohn C. (22)] et de la pathologie oto-rhino-laryngologique [Gardel J., Isaac R., Raynaud C., Kellershohn C. (8)].

L'expérience acquise et l'évolution des techniques nous ont amenés, plus récemment, à reconsidérer certaines conclusions tirées de nos premiers travaux [Isaac R., Raynaud C., Kellershohn C., 1968 (11) ; Isaac R., Van Quaethem M., Raynaud C., Blanchon P., 1969 (12) et Isaac R., Raynaud C., Rymer M., Monod O., (13)].

D'autre part, la comparaison de nos résultats à ceux obtenus, plus récemment, par d'autres équipes de chercheurs français [Lamy, M. et coll. 1968 (16) ; Delisle M.J., Valeyre J., 1969 (4) ; Fréour et coll. 1969 (7)] nous ont conduits à de fructueuses réflexions.

B - P R E S E N T A T I O N

1. LES INTENTIONS

Le travail que nous présentons ici est consacré aux résultats que nous avons obtenus par utilisation de la scintigraphie thoracique au bichlorure de mercure 197, au cours de cinq années d'études et de recherches effectuées au Service Frédéric-Joliot (Département de Biologie, Commissariat à l'Energie Atomique) sous la direction du Professeur C.Kellershohn et du Docteur C. Raynaud.

Plusieurs motifs ont déterminé le choix et l'orientation de ces recherches. D'abord, la très grande expérience acquise par les chercheurs du Service Frédéric-Joliot dans l'utilisation du mercure 197 dont ils ont été les promoteurs. Ensuite, la connaissance des travaux de Wolff et Fischer (publiés en 1964) qui étudièrent ce produit chez les cancéreux. Ces travaux fondamentaux, qui prouvaient l'affinité du mercure pour les lésions malignes ne pouvaient, nous semblait-il, tels qu'ils étaient présentés à l'époque, conduire à des applications cliniques immédiates, car ils n'offraient pas les normes, techniques ou d'interprétation, nécessaires pour une utilisation à des fins diagnostiques. En outre, les auteurs n'avaient pas entrepris l'étude comparative systématique de la fixation du mercure par des lésions non cancéreuses.

D'emblée, nous avons été tentés de rendre utilisables, par le clinicien, les résultats obtenus par Wolff et Fischer. Pour ce faire, nous avons entrepris des recherches complémentaires, d'ordre physiologique, technologique, clinique, faisant appel à des méthodes employées, dans des domaines voisins, par d'autres équipes du laboratoire.

Nos objectifs, au départ, étaient les suivants :

- 1.) Décrire une méthode simple, reproductible, si possible dans tous les cas, permettant, à l'aide du bichlorure de mercure 197 et par scintigraphie, de mettre en évidence des lésions diverses, et en particulier des cancers situés en n'importe quel endroit du corps.

2.) Décrire une méthode simple et reproductible, permettant d'interpréter les documents scintigraphiques en vue d'un diagnostic positif ou au moins différentiel.

Au cours de la réalisation de ce travail, nous avons été amenés à réduire le champ de nos investigations, tant pour des raisons de recrutement des malades que d'homogénéisation des résultats. Ainsi, nous avons surtout examiné des malades relevant de l'O.R.L. et de la pneumophtisiologie, puis, presque exclusivement des patients relevant de cette dernière discipline.

Dans un cadre ainsi limité, nous nous sommes efforcés d'étudier la plus grande variété possible de lésions.

Inversement, des objectifs auxquels nous n'avions pas pensé primitivement, se sont imposés au cours des recherches ; par exemple le problème de l'appréciation, par scintigraphie, de l'efficacité de certaines thérapeutiques.

2. LE PLAN DE L'OUVRAGE

Dans la première partie de cette étude, nous exposons un certain nombre de faits connus ou d'acquisition récente, appartenant aux domaines de la physique, de la physiologie, de la dosimétrie ou de la technique scintigraphique, dont la connaissance a déterminé le choix des particularités de la méthode que nous proposons pour la scintigraphie thoracique au $^{197}\text{HgCl}_2$. Cette méthode est ensuite décrite.

La deuxième partie est consacrée aux résultats obtenus à l'aide de cette méthode. Après une présentation d'ensemble, on étudiera successivement les résultats obtenus chez les sujets sains, chez les malades et, dans un chapitre, les modifications du scintigramme après traitement. Les conclusions tirées de l'examen d'ensemble des résultats conduiront à des indications pratiques.

PREMIERE

PARTIE

A - L E S B A S E S D E L A M E T H O D E

I. BASES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

1. GENERALITES

Jusqu'à maintenant, aucun rôle physiologique de premier plan n'a pu être attribué à la présence de mercure dans le corps humain. Cette présence-même a été l'objet de controverses. Jusqu'à ces dernières années, la découverte de mercure dans les tissus ou les humeurs, chez l'homme, était attribuée à une intoxication exogène, aiguë ou chronique. En effet, le mercure est très répandu dans la civilisation moderne ; on en trouve des traces dans presque tous les aliments, de l'ordre de 0,005 à 0,05 p.p.m. [Duval Cl. (6)]. Plus récemment, des recherches effectuées par la méthode de l'analyse par radioactivation, qui permet de révéler des traces de mercure de l'ordre de 10^{-3} μ g, ont révélé la présence de ce métal dans le sang de 14 sujets, parmi lesquels un enfant de 1 mois [Kellershohn C., Comar D., Le Poec C., 1965 (15)]. Actuellement, plusieurs auteurs pensent que le mercure est un constituant normal de l'Homme.

2. DISTRIBUTION DU MERCURE DANS L'ORGANISME APRES INJECTION INTRAVEINEUSE

S'il n'est pas possible de décrire un métabolisme du mercure, on possède cependant de nombreux renseignements concernant sa distribution et notamment sa cinétique après injection intraveineuse chez l'Homme, [Raynaud C., et coll. (21, 23) ; Wolff R. et Fischer J. (28)].

a) Sang

La clearance du mercure diffère suivant la forme sous laquelle il est injecté : la clearance de la néohydrine est plus élevée que celle de HgCl_2 . Dans le cas du bichlorure, la fixation est plus grande au niveau des hématies. Avec ce produit, le bruit de fond vasculo-sanguin est perceptible en détection externe,

pendant les 24 heures suivant l'injection, notion importante pour le choix du moment de la scintigraphie, notamment dans le cas de l'examen du thorax.

b) Urines

80 % environ de la néohydrine est éliminée pendant les 6 premiers jours, tandis que 3 % seulement du bichlorure de mercure est éliminé pendant le même temps.

c) Fécès

Par voie entérale, l'élimination de la forme bichlorure est, au contraire, très importante. Pendant les 6 jours suivant l'injection on trouve, dans les fécès, jusqu'à 25 % de la dose administrée, ce qui gêne la scintigraphie abdominale.

Le mercure serait également éliminé, à faible dose, par le lait et par voie respiratoire.

d) Foie et rate

Ces organes fixent le mercure dès les premières heures suivant l'injection. Nous avons trouvé au niveau du foie un maximum d'activité entre 12 h et 24 h. En scintigraphie, l'activité moyenne recueillie au niveau du foie est de trois à cinq fois supérieure à celle des poumons. Pour Fischer et Wolff, la liaison du mercure au foie est forte, la baisse de l'activité au niveau de cet organe, après injection de mercure radioactif étant due, presque uniquement, à la décroissance radioactive.

e) Reins

La fixation du mercure sur ces organes est intense et durable. Elle diffère suivant la forme employée. Pour le bichlorure, la courbe de fixation rénale atteint son maximum, soit 25 % de la dose injectée, vers la 24ème heure après l'injection, puis elle se maintient approximativement en plateau jusqu'au 15ème jour. Elle décroît ensuite lentement avec un temps de demi-décroissance de 100 jours environ [Raynaud C., Desgrez A., Kellershohn C., 1968 (23)].

f) Poumons

Nous avons étudié avec une attention particulière la fixation du bichlorure de mercure sur le poumon et sur le coeur au cours des 4 jours suivant l'injection, les activités recueillies à partir du 5ème jour étant, dans le cas de ces organes et compte tenu de la dose injectée, trop faibles pour être utilisées. Une étude cinétique a pu être réalisée chez trois patients. Les activités relevées en huit points thoraciques correspondant aux poumons, évoluent en fonction du temps, d'une manière comparable. Pendant les 24 premières heures, la décroissance est assez rapide. A partir de la 24ème heure approximativement, l'allure de la courbe change : en coordonnées semi-logarithmiques elle prend l'apparence d'une droite à peu près parallèle à la droite de décroissance radioactive de référence.

g) Coeur

Chez deux sujets on observe, à son niveau, une activité importante pendant les 6 premières heures suivant l'injection. Chez le troisième patient, l'hyperactivité n'est manifeste que pendant les trois premières heures. La diminution de l'activité correspondant au coeur est ensuite plus rapide que celle des régions pulmonaires voisines. A 24 heures, dans deux cas sur trois, la région cardiaque apparaît en négatif par rapport aux poumons. Ce fait a été confirmé par l'examen de nombreuses scintigraphies thoraciques réalisées à 24 heures. A partir de la 24ème heure, la courbe de l'activité, au niveau du coeur a la même allure que les autres courbes thoraciques.

h) Autres organes

On a pu mettre en évidence une rétention du mercure par les os et les muscles. Cette fixation est relativement faible mais ce fait est important à connaître, dans le cadre de ce travail, en raison de l'épaisseur des parois thoraciques.

On a pu montrer également l'existence d'une fixation du mercure sur les glandes sous-maxillaires, qui peut être visible sur les scintigraphies. La situation de ces glandes étant souvent relativement basse, une position défléchie du cou paraît indiquée en scintigraphie thoracique.

i) Cinétique de la fixation sur certains foyers lésionnels.

Nous l'avons étudiée afin de déterminer le moment le plus propice à la scintigraphie.

Dans un cas de cancer pulmonaire, nous avons mesuré, au cours du temps, l'activité au niveau de la tumeur, et au niveau de la région thoracique symétrique. L'écart maximum séparant les deux courbes obtenues se situait entre 24 heures et 3 jours révélant ainsi, dans cet intervalle et pour ce cas particulier, le meilleur temps d'examen. Ce temps optimal a été remarqué maintes fois, empiriquement ou à la suite d'études de la cinétique de fixation du mercure sur d'autres variétés de lésions.

3. MECANISME DE LA FIXATION DU MERCURE SUR LES ORGANES ET SUR CERTAINS FOYERS LESIONNELS.

Ce mécanisme reste actuellement inconnu. On a invoqué les réactions avec les groupements -SH, et bien d'autres possibilités, rassemblées par Sodee [1964 (27)], en vue d'expliquer la rétention du mercure, en particulier dans le cas des tumeurs malignes. D'autres observations, telles que celles que nous avons faites, concernant la fixation du mercure par les lésions inflammatoires très évolutives, peuvent conduire à d'autres hypothèses de travail, à celle par exemple, d'une corrélation entre la fixation du mercure, et l'irrigation d'un foyer lésionnel.

4. CONSEQUENCES PRATIQUES

La connaissance des faits physiologiques ou physiopathologiques que nous venons de décrire a une importance pratique, aussi bien pour la codification d'une méthode d'examen, que pour l'interprétation des résultats.

La scintigraphie pulmonaire est à éviter au cours des 24 heures suivant l'injection du mercure, du fait de la radioactivité dans la circulation pendant cette période.

C'est au cours de la deuxième journée suivant l'injection que le rapport de la fixation sur une lésion à la fixation sur une

région saine correspondante, est le plus intéressant, c'est à dire le plus élevé pour la fixation la moins faible en valeur absolue, au niveau de la lésion. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi le deuxième jour après l'injection comme temps d'examen.

Au moment du temps d'examen choisi pour le thorax, le foie, la rate, les reins, sont déjà fortement imprégnés de mercure. Toute recherche d'une zone de fixation anormale dans les régions pulmonaires voisines de ces organes sera dès lors difficile, d'où les limites de cadrage en scintigraphie pulmonaire, dont nous parlerons au chapitre des techniques.

II. BASES PHYSIQUES

1. PRODUCTION D'ISOTOPES RADIOACTIFS DU MERCURE

Le mercure radioactif est obtenu dans les réacteurs nucléaires, par irradiation du mercure naturel, (constitué de plusieurs isotopes stables) à l'aide de neutrons thermiques.

La filiation des radioéléments formés est donnée par le tableau suivant :

abondance isotopique	Radioactivation par les neutrons thermiques (2200 m/s)	filiation des produits formés	PHOTONS énergie en keV et pourcentage émis par désintégration
0,145 %	$^{196}\text{Hg}(n, \sigma)$ $\sigma = 3100 \pm 1000 \text{ Barns}$	$^{197\text{m}}\text{Hg}^* \xrightarrow{t=24\text{h}} ^{197}\text{Hg}^*$ $^{197}\text{Hg}^* \xrightarrow{3\% \text{ CE}} ^{197}\text{Au}^*$ $^{197}\text{Hg}^* \xrightarrow{97\% \text{ Tl}} ^{197}\text{Hg}^*$ $^{197}\text{Hg}^* \xrightarrow{65\text{h Tl, CE}} ^{197}\text{Au}$ $^{197}\text{Au}^* \xrightarrow{7\text{s Tl}} ^{197}\text{Au}$	σ : 130 (faible) 133 (57%) 164 (13%) 279 130 } faible 409 X_K : 68 (92%) σ : 11 (29%) 191 (1,2%) X_K : 68 (95%)
29,8 %	$^{202}\text{Hg}(n, \sigma)$ $\sigma = 3,8 \pm 0,8 \text{ Barns}$	$^{202}\text{Hg}(n, \sigma) \rightarrow ^{203}\text{Hg}^* \xrightarrow[\beta^- (E_{\text{max}}=208 \text{ keV})]{T 47 \text{ j}} ^{203}\text{Ti}$	σ : 279 (79%) X_K : 71 (14%)

Tableau 1.

(D'après Desgrez et coll., 1962) (5).

Pour les photons X, l'énergie indiquée correspond, approximativement, à la valeur moyenne des raies K des éléments concernés : ^{197}Hg et $^{197\text{m}}\text{Au}$ pour $^{197\text{m}}\text{Hg}$; ^{197}Au pour ^{197}Hg ; ^{203}Ti pour ^{203}Hg .

On voit que trois isotopes du mercure sont produits :

- 1) le ^{197m}Hg métastable, de période 24 heures, qui donne 97 % de ^{197}Hg ,
- 2) le ^{197}Hg , de période 65 heures, émetteur X et γ de faible énergie,
 - les photons X des raies K des isotopes de l'Au produits en fin de filiation ont une énergie moyenne de 69 Kev .
 - le rayonnement γ principal a une énergie de 77 Kev
- 3) le ^{203}Hg , de période 47 jours, émetteur X de 71 Kev et γ de 279 Kev.

2. LES AVANTAGES DU MERCURE 197

On a vu, dans l'introduction historique, que les auteurs avaient progressivement abandonné l'usage du mercure 203 au profit du mercure 197.

Outre les raisons de dosimétrie, qui seront exposées plus loin, les caractéristiques physiques du mercure 197 en font un bon agent de scintigraphie. Ses deux rayonnements principaux sont suffisamment rapprochés pour qu'on puisse utiliser une fenêtre étroite en spectrométrie. L'énergie relativement faible de ces rayonnements permet l'usage de collimateurs à septa minces, et évite, par ailleurs, des mesures spéciales de radioprotection. L'énergie du mercure 197, suffisante pour permettre la détection externe dans de bonnes conditions, se prête, cependant, à la multiplication des incidences. La comparaison de la période physique du mercure 197 et du délai de fixation maximale sur les principaux organes ou sur les lésions (inférieur ou égal à 24 heures dans tous les cas que nous avons étudiés) montre que cet isotope en permet la visualisation. Notons cependant que si la brièveté relative de la période du mercure 197 ne gêne pas la pratique scintigraphique, du moins dans le domaine thoracique, elle empêche les études cinétiques d'une durée supérieure à 5 jours (deux périodes). Le principal défaut du ^{197}Hg , du point de vue de la scintigraphie, réside dans la facilité avec laquelle sa faible énergie est absorbée par les tissus. Ce défaut mis à part, les avantages que présente le mercure 197 en font un produit de choix et nous l'avons adopté pour nos recherches.

3. MOYENS D'AUGMENTER LE POURCENTAGE RELATIF DU MERCURE 197

Le choix effectué, il convient d'éviter au maximum la présence de ^{197m}Hg et de ^{203}Hg

- A la production on peut diminuer le pourcentage de ^{203}Hg par deux moyens

a) en intervenant sur le temps d'irradiation (la période du ^{197}Hg étant relativement courte par rapport à celle du ^{203}Hg), on peut obtenir le ^{197}Hg par priorité.

b) en employant du mercure enrichi.

Les deux moyens sont utilisés au Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, qui produit un mercure 197 enrichi contenant moins de 1% de mercure 203.

- Au moment de l'emploi.

On peut diminuer le pourcentage de ^{197m}Hg en tenant compte de la période de l'élément, qui est de 24 heures. Si on injecte le mercure radioactif au malade, 24 heures après sa production, et si l'examen scintigraphique est effectué 48 heures après l'injection, on voit que le pourcentage de ^{197m}Hg présent dans l'organisme à ce moment est très faible.

Si on veut réduire au minimum le taux du mercure 203, il est nécessaire de faire les injections et les examens assez rapidement après la production du mercure enrichi en 197. Du fait des périodes différentes des isotopes 197 et 203 du mercure, un enrichissement relatif progressif en mercure 203 se produit en effet, aussi bien dans la solution radioactive employée que dans l'organisme étudié. Les études réalisées montrent que le meilleur moment d'utilisation de la solution de $^{197}\text{HgCl}_2$ est compris entre 24 heures et trois périodes, c'est à dire environ 8 jours.

4. CONCLUSION ET CONSEQUENCES PRATIQUES

Le mercure 197 se présente donc comme un isotope radioactif intéressant pour la scintigraphie. Le meilleur temps d'emploi, du point de vue physique, est compris entre 24 heures et 8 jours après sa production.

III. TOXICITE ET DOSIMETRIE

1. TOXICITE

La toxicité des composés mercuriels employés dépend de la toxicité propre au sel injecté et de la toxicité du mercure retenu dans l'organisme. La radioactivité spécifique de la solution préparée par le C.E.A. (Saclay) est très élevée, de l'ordre de 60 à 100 Curie par gramme de mercure. De ce fait, la quantité de mercure stable injectée pour une dose de 1,5 mC est infime, de l'ordre de 30 microgrammes.

En ce qui concerne la toxicité propre du sel de mercure, nous n'avons pu relever, dans le Codex Français (ed. 1949), aucune information concernant la dose permmissible par voie intra-veineuse, mais seulement la dose maximum permmissible per os, qui est fixée à 15 mg pour une seule prise. Les quantités de Cl_2Hg que nous donnons pour une injection unique représentent environ 3/1000 de cette dose.

Ainsi, le mercure administré, du fait de son activité spécifique très élevée, paraît peu toxique pour l'organisme.

2. DOSIMETRIE

Le rein étant considéré comme organe critique pour le mercure, il importe de connaître la dose de radiation qui lui est délivrée après une injection.

La dose délivrée aux reins après injection de 1,5 mC de $^{197}\text{HgCl}_2$ a longtemps été considérée comme faible, de l'ordre de 4 rad. Des travaux plus récents ont fait reconsidérer ces chiffres. En s'appuyant sur des études faites par Harris et Coll. (1964) (10) et Smith et coll. (1966) (25), des auteurs roumains, Pavel et Ionita-Teodorascu (1968) (20) trouvent, pour 1 mCi de néohydrine ^{197}Hg injectée, une dose délivrée à chaque rein de 34,2 rad. A l'occasion d'un travail récent, les calculs ont été refaits pour évaluer la dose délivrée à chaque rein après administration de 500 μC de $^{197}\text{HgCl}_2$ que l'on donne habituellement pour une scintigraphie rénale chez l'adulte. La dose délivrée à chaque rein a été

évaluée à 25 rad (23). Dans le cas des scintigraphies pulmonaires, on injecte environ 1.500 μ C chez l'adulte. La dose reçue par chaque rein est donc de l'ordre de 75 rad. A titre de comparaison, notons que pour un examen de routine à l'iode 131, la thyroïde reçoit environ 45 rad.

Il est actuellement évident que la dose de radiation délivrée aux reins est supérieure aux chiffres avancés au début de l'emploi du ^{197}Hg par suite d'une connaissance insuffisante du schéma de désintégration de ce radio-élément.

Il paraît désormais judicieux de ne pas faire de scintigraphie pulmonaire au $^{197}\text{HgCl}_2$ chez les enfants, les femmes enceintes ou en période de fécondité.

IV. PROBLEMES DE TECHNIQUE

1. GENERALITES

Comme tous les systèmes de scintigraphie à détecteurs mobiles, l'appareil utilisé pour ce travail se composait essentiellement de trois parties :

- Un détecteur cristallin (iodure de sodium activé au thallium) avec photocathode, photomultiplicateur et étage de préamplification, muni d'un collimateur créant un "espace privilégié" entre la source radioactive et le cristal,
- un dispositif électronique modulant les impulsions provenant du détecteur,
- un dispositif inscripteur dont les déplacements correspondent aux déplacements de la sonde.

Les procédés utilisés en scintigraphie ont été longuement décrits ailleurs [Hine et coll. (30)]. Il paraît cependant nécessaire d'insister ici sur deux aspects importants de la technique.

2. PROBLEMES DE COLLIMATION

Les caractéristiques des collimateurs doivent être conformes aux conditions particulières de la scintigraphie thoracique au ^{197}Hg . Les collections radioactives à détecter ont généralement de petites dimensions, concentrent d'une façon relativement faible le mercure dont le rayonnement est de faible énergie. Elles sont souvent situées en profondeur dans le thorax qui est d'ailleurs imprégné dans sa totalité, bien que faiblement, par le radio-élément. Enfin, les collections radioactives se trouvent parfois à proximité du foie où la concentration du mercure est relativement élevée au moment de l'examen.

L'emploi d'un collimateur cylindrique ne convient évidemment pas à ces conditions de détection. Si le rayon du cylindre est petit, on risque de ne pas voir l'objet, à cause du faible rendement. Si le rayon du cylindre est large, le rendement est satisfaisant mais la résolution est mauvaise et de ce fait, on risque de ne pas voir la zone d'hyperfixation.

Les collimateurs multicanaux focalisés sont mieux adaptés, en un sens, à la scintigraphie pulmonaire au ^{197}Hg , car leur rendement est plus élevé et la résolution est meilleure. Mais du fait de la focalisation, une lésion qui ne se trouve pas dans les limites du foyer peut échapper à l'investigation. Si plusieurs lésions se trouvent à des profondeurs différentes, certaines pourront être vues, d'autres ne donneront pas d'image.

Le collimateur qui, selon notre opinion d'utilisateur, est le mieux adapté aux conditions de la scintigraphie pulmonaire au ^{197}Hg , est celui qui a été mis au point, en 1968, par MM. Morin, De Vernejoul et Desgrez . Il s'agit d'un collimateur multifocalisé comprenant trois couronnes concentriques de huit canaux et un canal central. Les renseignements détaillés sur ce collimateur seront trouvés dans l'article que les auteurs lui ont consacré (19). Le fait le plus important est l'existence, pour ces collimateurs, d'une zone d'isocomptage relativement grande. Le collimateur de ce type que nous avons utilisé présentait une zone de réponse voisine d'un plateau, d'une étendue de 9 ou 10 cm, ce qui est excellent pour l'exploration d'un thorax.

3. PROBLEMES DE LECTURE DES DOCUMENTS SCINTIGRAPHIQUES

La lecture d'une scintigraphie comprend deux temps : le repérage de zones de fixation anormale et l'évaluation du taux de fixation en leur sein.

a) Repérage d'une zone de fixation anormale

Il se fait par comparaison avec l'image obtenue à partir d'un thorax sain, dont les caractéristiques, avec leurs variantes, seront données plus loin. Une fixation anormale est, dans la presque totalité des cas, une hyperfixation. Celle-ci se manifeste, sur les scintigraphies, par une augmentation de la densité des marques de frappe. Le repérage des zones anormales est facilité, surtout lorsque l'hyperfixation est relativement faible, par l'utilisation de la scintigraphie en couleurs, chaque couleur correspondant à un niveau de concentration de radio-éléments chez le sujet observé ou, ce qui en est la conséquence, à un niveau de densité des marques sur le scintigramme. L'appareil que nous avons

utilisé (Magnascanner V Picker) dispose d'une série de huit couleurs, chaque couleur correspondant à un palier de 12,5 % par rapport à la couleur réglée sur l'activité maximale détectée (couleur qui correspond donc à 100 % de l'activité maximale). Si la couleur maximale a été convenablement réglée sur le point "chaud", c'est-à-dire la zone la plus radioactive du volume à examiner, et si on connaît l'activité au niveau de ce point "chaud", il est possible d'avoir, par examen des zones de coloration du scintigramme, une représentation approximative de l'activité dans les régions du corps correspondantes.

Le repérage des zones de fixation anormale, ou plus généralement des gradients de fixation, est grandement facilité par l'emploi d'analyseur multicanaux.

b) Evaluation du taux de fixation - Le rapport de fixation R

L'évaluation du taux de fixation a été établie sous forme numérique, par le calcul du rapport de la fixation sur la zone à tester, à la fixation sur une zone de référence. La zone de référence est généralement la zone symétrique de la zone à tester, ou plus généralement, la zone anatomiquement correspondante du champ thoracique contralatéral. En cas d'impossibilité, lorsque des lésions existent dans les deux champs thoraciques, par exemple, ou lorsque la zone à tester est située dans le médiastin, on prend comme référence une zone voisine de la lésion, mais paraissant saine. Une fois repérées la zone lésionnelle et la zone de référence, on isole artificiellement dans chacune d'elles une surface carrée de 2 cm de côté, dans laquelle on compte le nombre de marques de frappe. Le rapport R est le quotient du nombre de marques par surface de 4 cm² dans la zone lésionnelle, sur le nombre de marques compté dans une même surface dans la zone de référence.

c) Raisons du choix du rapport R

L'usage d'une représentation numérique de l'activité fixée par les lésions est motivé par deux ordres de faits.

a - La scintigraphie au mercure radioactif est de type dit "positif" par opposition aux scintigraphies de type "négatif" telles que les scintigraphies pulmonaires aux aggrégats, où les lésions sont représentées par des défauts de fixation, par des trous.

La scintigraphie en positif se caractérise par des "taches", dont l'existence ne répond pas à la loi du tout ou rien, mais présentant, au contraire des teintes variables.

b - Nous avons pu vérifier ce fait dans le domaine de notre travail, et constater, en outre, que l'intensité de la fixation variait, en partie, en fonction du groupe anatomopathologique auquel appartient la lésion.

On a dès lors pensé que la simple découverte d'une zone d'hyperfixation ne pouvait suffire à l'établissement ou à l'approche d'un diagnostic, et que l'attribution d'une valeur numérique représentative de la fixation était nécessaire.

Le choix du rapport R de préférence à un autre mode de représentation, a été fait par élimination successive.

L'emploi d'une zone ou d'un système de référence situé hors du sujet aurait été tentant. Malheureusement, à la différence de ce qui existe pour le rein, par exemple, organe pour lequel on peut évaluer la fixation normale approchée en fonction de quelques données, une telle évaluation est pratiquement impossible dans le cas d'une lésion intr-thoracique, trop de facteurs entrant en jeu et une partie de ces facteurs ne pouvant être connus.

On aurait pu aussi établir un rapport de fixation : zone lésée/zone saine, sans passer par le scintigramme, en mesurant l'activité recueillie par la sonde, pendant un temps déterminé, après arrêt de celle-ci au dessus des zones lésée et saine primitivement repérées sur le scintigramme. Outre la difficulté de bien cerner, à l'aide de la sonde, une activité provenant d'une zone déterminée du corps à explorer, on voit qu'il aurait été nécessaire, néanmoins de passer indirectement par l'intermédiaire d'un scintigramme.

Le procédé d'établissement du rapport R tel qu'il a été décrit plus haut, nous a paru, malgré ses imperfections, susceptible de réduire au minimum les causes d'erreur d'appréciation dans le taux de fixation d'une lésion. Ce procédé, en outre, a l'avantage d'être simple, et les résultats obtenus paraissent suffisamment fidèles pour que son emploi soit maintenu.

B - M E T H O D E

1. INTRODUCTION

Nous ne décrirons ici que succinctement la méthode que nous avons utilisée pour mettre en évidence des lésions intra-thoraciques, chez plus de 200 patients, par scintigraphie au bichlorure de mercure 197 , les bases de cette méthode ayant été exposées dans les chapitres qui précèdent.

2. LE RADIO-ELEMENT UTILISÉ

a) Origine - Conservation

Le radio-élément utilisé au cours de ce travail est le $^{197}\text{HgCl}_2$, produit par le Commissariat à l'Energie Atomique (Saclay) en solution aqueuse NaCl 9°/oo et $\text{pH} = 5$. Il s'agit d'un produit de haute activité spécifique (supérieure à 50 Ci/g) contenant moins de 0,5 % de mercure 203 à la date de la production. Le produit, livré à pH acide, doit y être maintenu. Le produit est conservé au laboratoire dans son flacon d'origine et n'est pratiquement jamais utilisé au delà de trois périodes radioactives suivant sa production. Le bichlorure de mercure est préparé chaque semaine par le C.E.A

b) Administration

Nous employons la voie intra-veineuse. Une perfusion de sérum isotonique est mise en place et, après quelques minutes d'écoulement, nous introduisons la solution radioactive par injection lente à l'aide d'une seringue directement dans la tubulure de perfusion. La durée de l'injection est de une ou deux minutes, pendant lesquelles l'écoulement du flacon de perfusion est arrêté. Dès l'injection terminée, on laisse repartir la perfusion de sérum isotonique, qui est maintenue pendant 10 minutes environ.

c) Posologie

La dose de mercure radioactif administrée en vue d'une scintigraphie thoracique est de 1,5 mCi pour un adulte de poids et de taille moyens. Pour un sujet de 40 kg, nous donnons 1 mCi et pour un patient de 20 kg nous donnons 0,65 mCi.

Dans ces conditions d'administration et de posologie, nous n'avons jamais eu à constater d'accident, ni dans les suites immédiates, ni ultérieurement.

3. L'APPAREILLAGE UTILISÉ

Nous avons employé un scintigraphe Picker, de type Magnascanner V. Cet appareil est muni d'un détecteur cristallin d'INa, de 5 x 2 pouces, protégé par l'équivalent d'une épaisseur de plomb de 4 pouces dans la partie antérieure de la sonde, et de 1 pouce $\frac{3}{4}$ sur les côtés. La quasi totalité des scintigraphies ayant été l'objet de ce travail, a été réalisée à l'aide d'un collimateur multifocalisé construit par Mécaserto sur les plans de MM. Morin, De Vernejoul et Desgrez (19) (cf. Problèmes de Technique). L'un des collimateurs livrés avec le scintigraphe, (collimateur n° 2111 Picker) de 85 trous et à foyer large, a pu être utilisé lors d'examens portant sur des lésions situées en avant du plan des hiles, ou chez des sujets à thorax plat.

Le mode de représentation adopté a été le scintigramme sur papier en couleur. L'utilisation plus récente d'un analyseur à 4096 canaux Intertechnique, monté en vue d'études topographiques, apporte des informations qu'un seul examen scintigraphique classique ne permet pas d'obtenir, en particulier sur les limites des pénombres.

4. CONDUITE DE L'EXAMEN

L'examen scintigraphique du thorax a lieu 48 heures environ après l'injection du produit marqué. Le malade est placé sous la sonde, en décubitus dorsal, les épaules généralement surélevées, de sorte que le sternum soit à peu près horizontal et la tête défléchie. Ainsi, la sonde peut être amenée assez près du thorax sans risque, lors de ses déplacements, de contact avec la tête du sujet.

Des repères cutanés sont ensuite tracés sur le patient à l'aide d'un crayon marqueur. Ces repères marquent : les extrémités internes des cinq premiers espaces intercostaux, la fourchette sternale, la xyphoïde, les mamelons et les clavicules. La sonde étant placée verticalement, on amène tour à tour chacun des repères dans l'axe de celle-ci, et on actionne manuellement le dispositif inscripteur de sorte que l'on ait, sur la feuille de papier où s'inscrira ultérieurement l'ensemble du scintigramme, des traces correspondant aux repères cutanés choisis.

Le réglage de l'appareil est ensuite effectué. Pour ce qui concerne la spectrométrie, on a choisi une ouverture de fenêtre de 24 Kev, qui correspond à la largeur à mi-hauteur du pic photo-électrique. Les limites de cette fenêtre sont de 64 Kev et 88 Kev.

En général, l'activité recueillie sur les lésions intrathoraciques est comprise entre 1 500 et 3 000 i.p.m., compte tenu des autres caractéristiques du réglage de la machine. Plus rarement, cette activité peut atteindre 6 000 ou même 10 000 i.p.m. De ce fait, le précompte le plus utilisé est de 8. La constante de temps est le plus souvent de 0,3 seconde pour une vitesse de balayage de 35 cm ou 40 cm/minute. Le pas d'avancement du système de balayage a été réglé à 3 mm, longueur légèrement supérieure à celle d'une marque de frappe. Pour un sujet de corpulence moyenne, la durée totale d'un examen scintigraphique thoracique peut être évaluée à 75 minutes approximativement.

Le réglage de la couleur est effectué conformément aux instructions du constructeur. Nous croyons utile de faire remarquer, cependant, que dans le cas où aucun point "chaud" ne peut être mis en évidence il est possible de faire le réglage de la couleur sur la région sous-claviculaire dont l'activité est, normalement, légèrement inférieure à la moyenne de l'activité thoracique globale.

L'enregistrement du scintigramme qui, habituellement, progresse du haut vers le bas du corps, est arrêté lorsque la sonde atteint le niveau de la xyphoïde.

5. LECTURE DU DOCUMENT FINAL

Elle se fait par comparaison avec l'aspect habituel du scintigramme thoracique du sujet sain. Si on observe une ou plusieurs zones où la concentration des marques de frappe est anormalement élevée, on doit évoquer une hyperfixation du mercure dans la région correspondante du thorax. Cette hyperfixation est évaluée numériquement par établissement du rapport de fixation R (cf. Problèmes de Technique).

Le compte-rendu de scintigraphie décrit la topographie des zones de fixation anormale, donne les valeurs des rapports R, et en fonction de celles-ci, propose un choix diagnostic.

DEUXIEME

PARTIE

I. GENERALITES SUR L'ENSEMBLE DES PATIENTS EXAMINES

Notre expérience de la scintigraphie au bichlorure de mercure 197 repose sur 500 observations environ, étudiées de 1964 à 1969. Un grand nombre de ces observations, largement employées pour l'établissement et le perfectionnement de la méthode, ne sera pas utilisé dans les études de corrélations qui vont suivre.

Seuls ont été retenus les cas des patients :

- présentant des lésions entrant dans le cadre de la pathologie thoracique,
- ayant un diagnostic final précis, reposant, dans la quasi totalité des cas, sur un examen anatomo-pathologique,
- dont le scintigramme a pu être réalisé dans des conditions techniques satisfaisantes et conformes aux normes que nous nous sommes imposées.

L'ensemble des malades ainsi sélectionnés s'élève au nombre de 194.

L'étude des résultats des scintigraphies de malades se ramenant essentiellement à l'étude du taux de fixation du mercure sur les lésions par rapport à une zone de thorax sain, on commencera par décrire d'une façon détaillée le scintigramme thoracique du sujet normal.

Chez les malades, on cherchera à établir des corrélations entre le taux de fixation du mercure sur les lésions, et la nature anatomo-pathologique de celles-ci.

Chez quelques malades examinés par scintigraphie avant et après traitement, on a pu constater un changement non négligeable des rapports de fixation. Un chapitre sera consacré à l'étude de ce problème.

De l'ensemble des résultats obtenus chez les sujets sains et chez les malades seront tirées des conclusions pratiques.

II. SCINTIGRAPHIE THORACIQUE AU BICHLORURE DE MERCURE CHEZ LE SUJET SAIN

1. INTRODUCTION

Le clinicien, habitué à l'examen direct du thorax, des radiographies thoraciques, ou des scintigraphies pulmonaires effectuées à l'aide de macro-aggrégats peut être surpris, à première vue, par l'aspect des scintigraphies thoraciques au mercure. Celles-ci présentent effet des particularités de forme, de dimensions et de détail, ainsi que des variantes dépendant du sujet examiné.

Nous choisirons comme type de description de scintigraphie thoracique normale, celle qui est obtenue, dans les conditions standard d'examen décrites plus haut, chez un adulte sain, de corpulence moyenne, ayant reçu, dans les 48 heures précédant l'examen une dose de 1,5 mC de bichlorure de mercure radioactif. Nous décrirons ensuite quelques variantes observables chez les sujets sains, et nous donnerons quelques renseignements quantitatifs.

2. SCINTIGRAMME THORACIQUE DE L'HOMME ADULTE NORMAL

a) Forme

Le scintigramme thoracique est parfois présenté sous la forme d'un carré, mais le plus souvent, sous celle d'un rectangle dont le petit côté correspond à la hauteur du thorax. On a, en effet, intérêt à limiter, vers le haut, à 3 ou 4 cm de la fourchette sternale, le champ d'exploration scintigraphique, les conditions générales de la fixation, au niveau du cou, étant différentes de celles qui existent au niveau du thorax. Dans la partie inférieure du thorax, l'exploration est limitée par l'activité des gros organes parenchymateux abdominaux, ce qui fait que l'on peut rarement scintigraphier au-dessous de la xyphoïde, surtout à droite.

Ainsi, dans le sens de la hauteur thoracique, la scintigraphie mercurielle se trouve limitée par rapport à la radiographie qui donne généralement une image du thorax englobant une portion du cou et de l'abdomen, et par rapport aux scintigraphies aux aggrégats qui, réalisées dans de bonnes conditions, ne sont pas gênées par le foie, la rate, ou les reins.

b) Dimensions

Avec l'appareil que nous avons utilisé, dans lequel la sonde est reliée par un bras mécanique rigide au dispositif d'inscription, l'image obtenue est en correspondance homothétique avec la distribution topographique de la radioactivité chez le patient. Les dimensions des zones de fixation sont donc, en principe, exactement reproduites. Il n'existe pas, comme dans le cas de la radiographie un effet d'agrandissement de l'image par rapport au sujet. Enfin, à la différence des patients subissant une radiographie thoracique, ceux qui sont explorés par scintigraphie se trouvent en décubitus, ce qui a pour effet de diminuer relativement la capacité thoracique. L'ensemble de ces considérations permet d'expliquer les différences de format et de dimensions qui existent entre les documents fournis par les deux méthodes.

c) Détail des images

On examinera successivement les deux champs pulmonaires dans leurs portions haute, moyenne et basse, et le médiastin ou, plus exactement du point de vue scintigraphique, le volume thoracique situé en arrière du sternum.

α.- Les champs pulmonaires

- Les portions supérieures des champs droit et gauche, ont une fixation faible, homogène symétrique.
- Les champs pulmonaires moyens ont une activité faible, mais un peu plus élevée que celle des sommets, légèrement plus grande à droite qu'à gauche. On observe parfois une fixation hilaire, peu intense, de $R=1,2$, mais visible. On peut voir également une sorte de faible trainée d'hyperfixation paraissant suivre, très grossièrement, la topographie des grosses bronches. Bien que rares, ces images ont été observées plus fréquemment à 24 heures qu'à 48 heures. Aucune explication n'a pu en être donnée actuellement.
- La partie la plus interne des champs moyen et inférieur gauches comporte généralement une zone d'hypofixation par rapport aux zones plus externes. Cette hypofixation correspond aux masses ventriculaires cardiaques, comme le montre un examen comparatif fait avec une scintigraphie réalisée une heure après l'injection du produit. Cette notion d'hypofixation relative a un intérêt pratique : on ne doit

pas utiliser l'aire de projection cardiaque comme zone de référence pour l'établissement du rapport R.

- La portion scintigraphiquement exploitable du champ inférieur gauche est, comme on l'a dit, plus grande que la portion droite symétrique. Sa limite inférieure dépend du lobe gauche hépatique, du rein gauche, de la rate. L'activité venant de ces organes est souvent difficile à identifier. Elle peut se manifester par des zones d'hyperfixation atteignant le niveau du mamelon gauche.
- La portion inférieure du champ droit est souvent inexploitable dans sa totalité, du fait de la présence du foie et de son aire d'influence. Nous avons appelé, par commodité, aire d'influence hépatique, la surface du scintigramme correspondant au volume réel de l'organe, à sa pénombre, et à leurs déplacements occasionnés ici par les mouvements respiratoires. L'aire d'influence hépatique peut atteindre plusieurs centimètres au-dessus du dôme.

β.- Le médiastin

On observe, dans certains cas, une nette fixation du mercure dans les limites de la projection sternale. Assez rarement, il s'agit d'une bande de fixation, faible mais nette, couvrant la totalité de la surface de cette projection. Plus fréquemment, on a pu observer deux ou trois petites zones d'hyperfixation étagée. La cause d'apparition de ces images n'est pas connue actuellement.

3. CAS DES THORAX COURTS ET GLOBULEUX

Les scintigraphies de ces sujets présentent une particularité importante : l'aire d'influence hépatique se manifeste plus haut que chez les autres sujets. Ainsi, une hyperactivité détectée chez de tels sujets, dans la région moyenne du champ droit, n'est pas nécessairement pathologique.

4. LE SCINTIGRAMME THORACIQUE DE LA FEMME

Il diffère assez peu, du point de vue pratique, de celui de l'homme. Les seins paraissent exercer deux effets contraires : effets d'écran par rapport aux rayonnements provenant des régions postérieures du thorax d'une part, effet de concentration légère du mercure d'autre part.

5. LE SCINTIGRAMME THORACIQUE DE L'ENFANT

Ici encore l'aire d'influence hépatique se manifeste assez haut dans le thorax. L'emploi exceptionnel d'un collimateur focalisé à espace focal assez profond (6 cm par exemple) peut en faciliter l'examen. Par ailleurs, le thorax de l'enfant paraît fixer globalement le mercure comme celui de l'adulte.

6. INCIDENCES PARTICULIERES

Au début de notre travail, nous avons tenté de faire des scintigraphies thoraciques au mercure, en décubitus ventral, et de profil. Sur les scintigrammes de profil, l'aire d'influence des gros organes abdominaux était particulièrement élevée. Sur les scintigrammes en décubitus ventral, certaines lésions fixant le mercure, même situées dans la moitié postérieure du thorax, étaient moins bien vues que par scintigraphie en décubitus dorsal. Compte tenu de l'appareillage dont nous disposons actuellement, en particulier du collimateur défocalisé, nous ne pratiquons que des scintigraphies thoraciques de face et, de ce fait, notre expérience des autres incidences est insuffisante pour nous permettre d'établir des critères de normalité pour celles-ci.

7. ETUDE QUANTITATIVE

On a vu que, dans un thorax normal, la fixation du mercure n'est pas uniformément répartie. Chez quatre sujets présumés sains au moment de l'examen, nous avons mesuré le rapport R au niveau des sommets des régions hilaires et des bases. Les valeurs trouvées ont été groupées en un tableau (tableau 2) où la formule $\frac{D}{G}$ signifie que R a été calculé en plaçant au numérateur le nombre de marques trouvé par unité de surface dans la région choisie, à droite du sujet, la région symétrique gauche étant représentée au dénominateur, et inversement. On constate que, dans un cas, R a atteint la valeur de 1,3. On devra donc considérer les valeurs de R inférieures ou égales à 1,3 comme normales, ou, du moins, non significatives d'un état pathologique. Si R est supérieur à 1,3, on ne se trouvera plus dans le domaine des valeurs normales, on sera en présence d'une hyperfixation pathologique.

Régions étudiées \ Patient	M. Sch...	M. Dek...	M. Lec...	M. Del...
Sommets	$\frac{D}{G} = 1,29$	$\frac{G}{D} = 1,10$	$\frac{D}{G} = 1,13$	$\frac{D}{G} = 1,2$
Régions hilaires	$\frac{D}{G} = 1,18$	$\frac{G}{D} = 0,9$	$\frac{D}{G} = 1,22$	$\frac{D}{G} = 1,18$
Bases	$\frac{D}{G} = 1,18$	$\frac{G}{D} = 0,85$	$\frac{D}{G} = 1,31$	$\frac{D}{G} = 0,96$

Tableau 2.

Exemples de rapports de fixation obtenus chez des sujets sains.

III. SCINTIGRAPHIE THORACIQUE AU BICHLORURE DE MERCURE CHEZ LES MALADES

1. PRESENTATION D'ENSEMBLE

Les scintigraphies de 194 malades ont été étudiées. Ces malades étaient presque tous hospitalisés dans des services de Médecine générale, de Pneumo-Phtisiologie, ou de Chirurgie thoracique. L'un des buts de ce travail étant d'établir une correspondance entre le taux de fixation sur une lésion et la nature de celle-ci, les résultats seront exposés suivant une classification anatomo-pathologique.

On présentera d'abord six tableaux représentant chacun l'ensemble des cas appartenant à un groupe de lésions :

- cancers primitifs : 66 cas (tableau 3)
- métastases : 20 cas (tableau 4)
- tumeurs bénignes : 13 cas (tableau 5)
- tuberculoses : 50 cas (tableau 6)
- inflammations non tuberculeuses : 35 cas (tableau 7)
- lésions diverses : 10 cas (tableau 8).

Les cas de chaque tableau seront classés par variétés histologiques et suivant leur localisation intrathoracique (broncho-pulmonaire, pleurale, médiastinale). Pour chaque variété histologique, on indiquera le nombre de cas observés et la valeur du rapport R de chaque cas.

On tracera ensuite, pour chacun des six groupes, un histogramme représentant la fréquence des cas pour des valeurs données du rapport de fixation (figures 3, 4, 5, 6, 7 et 8).

Les résultats ainsi présentés sous forme de tableaux et d'histogrammes seront ensuite l'objet d'une discussion qui traitera des particularités de chaque groupe.

Une conclusion, reposant sur la comparaison des résultats de chaque groupe, mettra en évidence des faits qui serviront de base à l'interprétation des scintigraphies thoraciques au bichlorure de mercure 197.

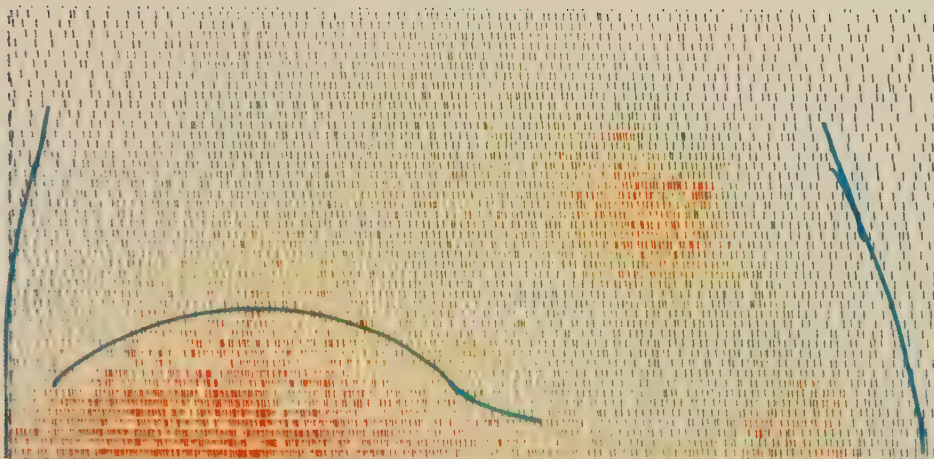


Fig. 1. M. MER... Scintigramme au $^{197}\text{HgCl}_2$, 48 H après l'injection. Cancer primitif de la bronche souche gauche.

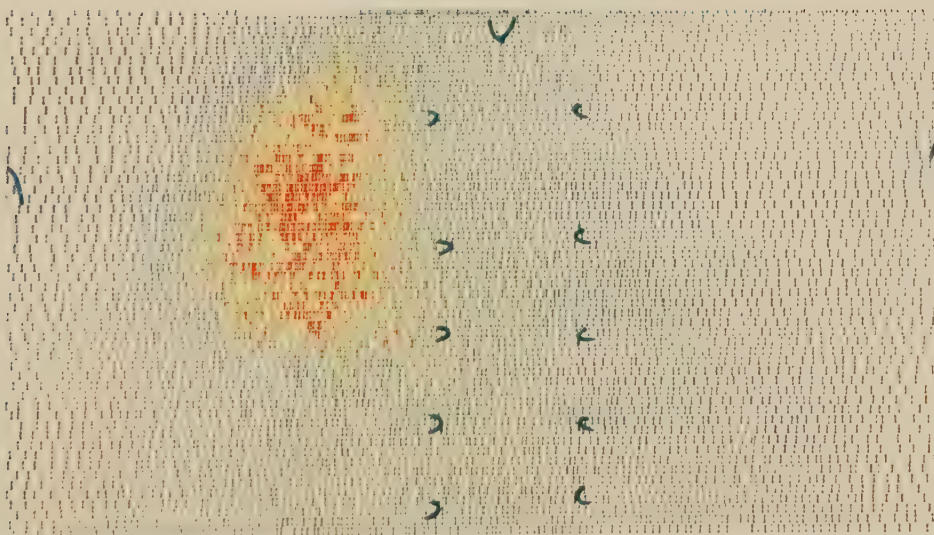


Fig. 2. Mme MIC... Scintigramme au $^{197}\text{HgCl}_2$, 48 H après l'injection. Cancer primitif poumon droit.

2. CANCERS PRIMITIFS

	Nb cas	R
Cancers primitifs broncho-pulmonaires :		
Epithéliomas épidermoïdes :		
- Différenciés :		1,4;1,4;1,5;1,5;1,8;
. Matures	7	2,0;2,5.
. Peu matures ou immatures	4	1,6;1,6;2,0;2,0.
. Maturité non précisée	14	1,12;1,35; 1,4;1,4; 1,50;1,55;1,60;1,60; 1,70;2,0;2,1;2,2;2,5; 2,6.
- Indifférenciés, ou peu différenciés	6	1,7;1,7;1,7;2,2;2,2; 3,5.
- Intraépithélial	1	1,4
- Sans précision	11	1,35;1,35;1,40;1,45; 1,50;1,60;1,60;1,60; 1,80;2,0;1,70
Epithéliomas anaplasiques :		
- A petites cellules	6	1,45;1,50;1,50;1,60; 1,75;2,10.
- A grandes cellules	6	1,40; 1,50; 1,60;1,60; 1,70;1,80.
Epithéliomas glandulaires :	2	1,5;1,5.
Adénocarcinome alvéolaire primitif	1	1,20.
Sarcomes :		
- Lymphosarcome	2	1,9;2,1.
- Réticulosarcome	1	2,3.
Cancers primitifs des plèvres	2	1,34;1,8.
Cancers de siège médiastinal :		
Thymome malin	1	1,8
Hodgkin	1	1,4
Cancer de l'oesophage	1	1,5

Tableau 3.

3. CANCERS METASTATIQUES

	Nb cas	R
Métastases d'origine connue :		
Métastase de cancer thyroïdien	1	1,4.
Métastase de cancer oesophagien	1	1,4.
Métastases de cancers rénaux		
Adénocarcinome	1	2,0.
Carcinome à cellules claires	1	1,5.
Néphroblastome	1	2,0.
Sans précision	2	1,5; 1,5.
Métastases sans identification d'origine :		
Métastase d'épithélioma épidermoïde	1	1,7.
Métastase d'épithélioma polyédrique	1	1,7.
Métastase d'un carcinome anaplasique	1	3,3.
Métastase d'un carcinome cylindrique	4	1,4; 1,4; 1,6; 1,7.
Métastases d'adénocarcinomes	3	1,5; 1,7; 2,3.
Embolie carcinomateuse	1	2,6.
Adénopathie métastatique d'un carcinome épidermoïde	1	1,9.
Métastase sans histologie précise mais cliniquement et radiologiquement certaine	1	1,5

TABEAU 4.

4. TUMEURS BENIGNES

	Nb cas	R
Neurinome bénin	1	1,17.
Thymome bénin	2	0,95 et 1,00
Fibrochondromyxoïde	1	0,84.
Hémangiopericytome	1	1,0.
Hammartochondrome	2	1,0 ; 0,79.
Carcinoïdes bronchiques	3	0,74; 1,15; 1,07
Mésothéliome bénin	1	0,66
Tumeur bénigne de Recklinghausen	1	1,1
Fibroblastoxanthome	1	1,1

Tableau 5.

5. LESIONS TUBERCULEUSES INTRA-THORACIQUES

	Nb cas	R
Tuberculose miliaire	1	1,0
Tuberculose nodulaire et réticulo-nodulaire	5	1,3;1,4;1,4;1,7; 2,4.
Infiltrats avec nodules	2	1,4; 1,5.
Infiltrats	5	1,0; 1,0; 1,1;1,2;1,65
Tuberculose ulcéro-caséuse : Formes non-excavées	7	1,4;1,5;1,6;1,7;1,9; 2,5;2,5.
Formes excavées	9	1,4;1,45;1,6;1,7;1,7; 1,8;1,9;2,1;2,7.
Forme fibrocaséuse avec réaction scléreuse importante	1	1,6.
Cavernes évacuées	2	0,9;1,2.
Tuberculomes	2	0,9; 1,25.
Tuberculoses anciennes stabilisées	2	1,0; 0,9.
Tuberculoses broncho-pulmonaires sans catégorie précise	8	0,95;1,0;1,0;1,1; 1,17;1,3;1,4;1,5.
Pachypleurite avec follicules tuber- culeux	1	1,0.
Médiastinite d'origine tuberculeuse	1	1,4
Adénopathies tuberculeuses intra- thoraciques	4	1,3;1,5;3,0;1,8.

TABLEAU 6.

6. INFLAMMATIONS NON TUBERCULEUSES

	Nb cas	R
Inflammations broncho-pulmonaires		
Inflammations aiguës	7	1,3;1,3;1,4;1,5;1,5; 1,6; 1,6.
Suppuration chronique	1	1,8.
Pseudo-tumeur inflammatoire	1	1,4.
Inflammations chroniques	11	0,9;1,0;1,1;1,1;1,20; 1,25;1,28;1,30;1,30; 1,30;1,30.
Kystes hydatiques	1	0,8.
Aspergillomes	3	0,95;1,10;1,30.
Pneumopathie aiguë par corps étranger	1	1,30.
Asbestose	1	1,20.
Inflammations pleurales		
Pachypleurites	5	0,85;1,0;1,0;1,20;1,20
Pleurésie séro-fibrineuse	1	0,90.
Adénopathies		
Adénopathies de la maladie de Besnier Boeck Schaumann	2	1,45;1,70.
Adénite banale	1	1,30.

Tableau 7.

7. LÉSIONS THORACIQUES DIVERSES

	Nb cas	R
Malposition de la crosse aortique	1	1,2
Sténose bronchique	1	1,0
Embolie pulmonaire récente	1	1,2
Hématome intra-pulmonaire	1	1,0
Kyste dysembryoplasique	1	1,3
Kyste coelomique médiastinal	1	0,96
Kyste bronchogénique	1	0,8
Kyste du thymus	1	1,2
Cicatrice post-opératoire	1	1,2
Remaniement métaplasique bronchique	1	1,62

Tableau 8

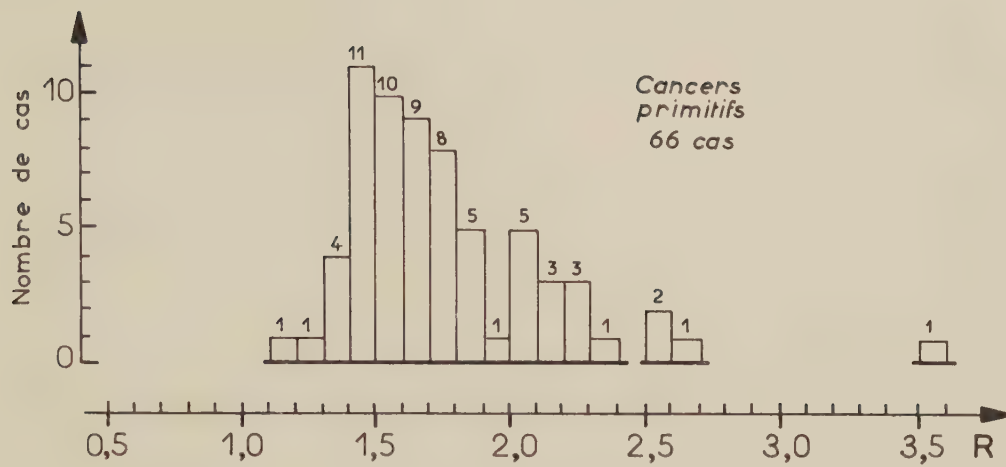


fig. 3

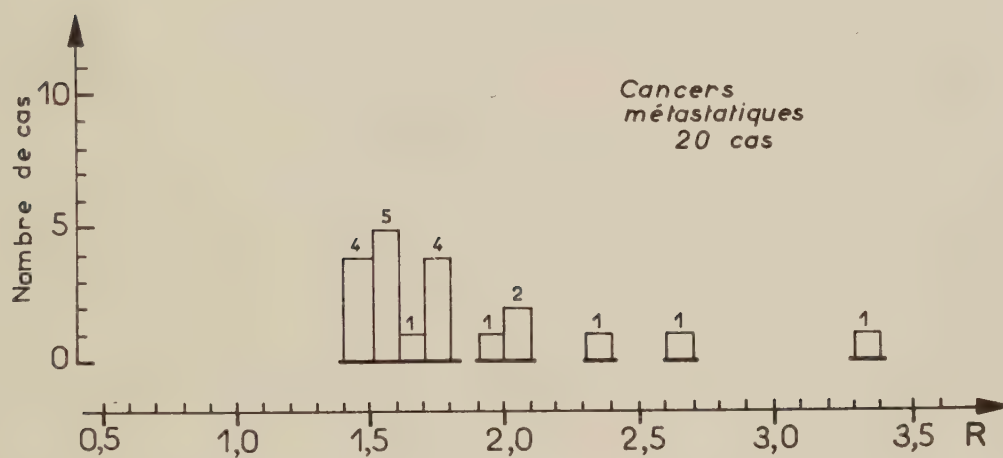


fig. 4

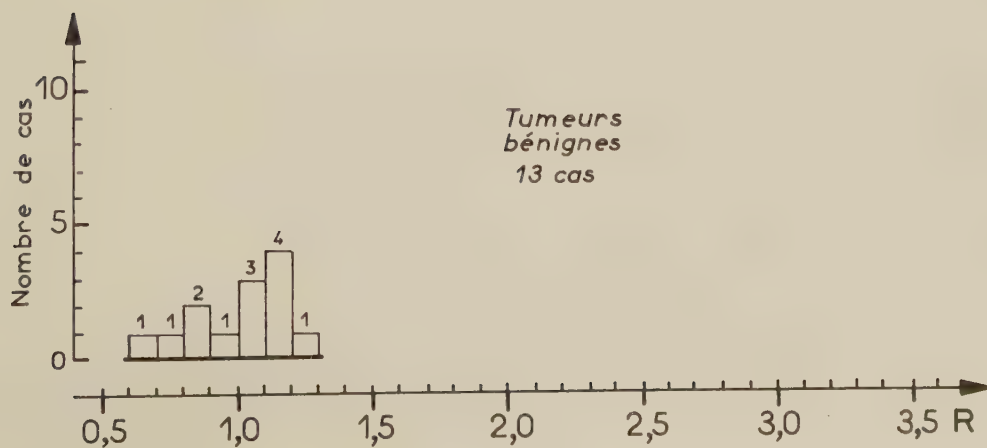
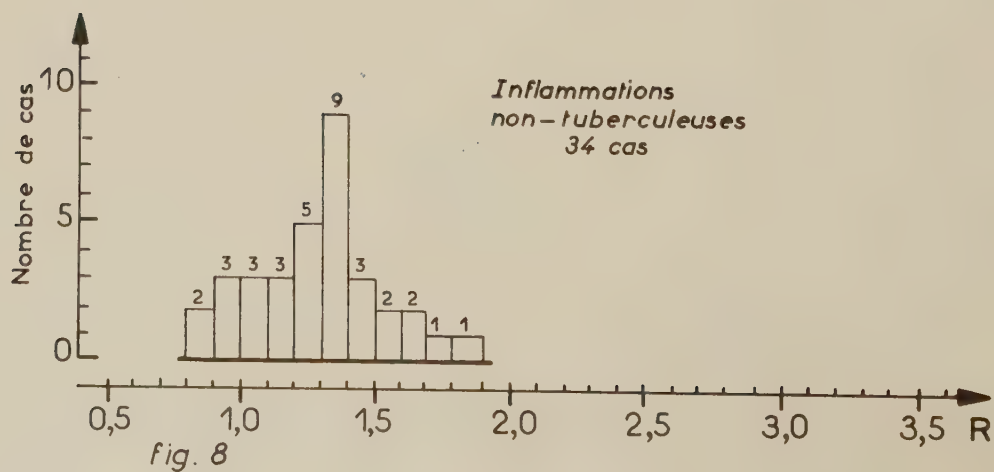


fig. 5



8. DISCUSSION DES RESULTATS

a) Les cancers primitifs

- Sur les 66 cas étudiés, seuls deux cas présentent un rapport de fixation inférieur à 1,30. Or, nous avons vu que des rapports de fixation allant jusqu'à cette valeur pouvaient être observés chez des sujets considérés comme normaux. Donc deux malades porteurs de lésions néoplasiques présentaient des scintigraphies normales. Chez l'un d'eux, la lésion était un épithélioma épidermoïde de petite dimension, de diamètre inférieur à un centimètre. Chez l'autre patient, la lésion était petite également, de diamètre inférieur à deux centimètres. Il est permis de penser que, dans le cas de ces deux sujets, la non visualisation des cancers peut être due aux limites du pouvoir de résolution de l'appareil. Les 64 autres cancers ont tous donné des images anormales avec un rapport R pathologique d'hyperfixation.
- L'examen du tableau donnant les rapports de fixation de ces cancers en fonction de leur variété histologique n'apporte pas d'information significative. De même, leur situation anatomique dans le thorax (poumon, plèvre ou médiastin) ne paraît pas intervenir sur le taux de fixation.

b) Les cancers métastatiques

L'examen de l'histogramme des rapports de fixation de ces cancers, de même que l'étude du rapport R en fonction de la variété histologique, conduit à des constatations comparables à celles des cas de cancers primitifs.

- Tous les cancers métastatiques observés ont donné des images scintigraphiques anormales, et dans tous les cas, le rapport de fixation a été supérieur à 1,40.
- Autant qu'on en puisse juger sur ce petit nombre de cas, le taux de fixation du mercure ne paraît dépendre ni de la variété histologique du néoplasme, ni de la nature de l'organe ou tissu d'origine. On constate qu'un ganglion métastatique a fixé le mercure avec un rapport $R=1,9$.

c) Les tumeurs bénignes

Aucun des 13 cas étudiés n'a présenté de fixation supérieure à $R=1,30$, donc toutes les fixations ont été dans les limites de la normalité. Les scintigraphies de ces tumeurs bénignes ne pouvaient être distinguées des scintigraphies normales.

d) Les tuberculoses

L'étude de l'histogramme de ce groupe montre qu'une partie des lésions a fixé le mercure d'une manière pathologique, tandis que pour l'autre partie (17 cas sur 50), la fixation du mercure s'est faite dans les limites de la normale. Ces 17 cas comprenaient : 1 miliaire, 4 cas sur 5 d'infiltrats, les cas de cavernes évacuées (2 cas), de tuberculomes (2 cas), de tuberculose ancienne stabilisée (2 cas) de pachypleurite avec follicules tuberculeux (1 cas) et 5 cas sur 8 de tuberculoses, sans catégorie précisée. Pour le cas de miliaire et les cas d'infiltrats, il est permis d'invoquer, comme pour les cancers de petites dimensions, les limites du pouvoir de résolution de l'appareil. Si on ne peut se prononcer sur les cas sans catégorie précise, on peut constater que le reste de ces 17 cas était composé de lésions peu évolutives. Les tuberculoses ayant manifesté une hyperfixation du mercure étaient toutes des formes évolutives.

e) Les inflammations non-tuberculeuses.

Seize cas sur les 34 étudiés ont présenté une fixation dans les limites du normal. Ce groupe sans fixation significative comprenait 7 cas sur 10 d'inflammations chroniques (les 3 autres cas ayant une hyperfixation faible), deux cas sur 3 d'aspergillomes (le 3ème ayant un $R=1,30$), un cas d'asbestose, la totalité des 5 cas de pachypleurite observés, et un cas d'hydatidose pulmonaire, l'ensemble de ces cas se présentant comme peu évolutif, par opposition aux cas ayant donné une hyperfixation, et présentant par ailleurs, une évolutivité plus marquée.

f) Lésions diverses

Seul un cas de fixation anormale a pu être observé ; il s'agit d'un remaniement métaplasique bronchique.

9. CONCLUSIONS

L'étude comparative du taux de fixation du mercure par des lésions de différentes catégories anatomopathologiques, a mis en évidence plusieurs faits intéressants, pouvant servir de base à des applications pratiques.

Les cancers, dans leur quasi-totalité, présentent une capacité d'hyperfixation du mercure, qui permet de les mettre en évidence par scintigraphie. L'intensité de la fixation, exprimée par le rapport R, ne paraît dépendre ni du caractère primitif ou secondaire de la tumeur, ni de sa variété histologique, ni du siège de son développement dans le thorax, ni, dans le cas des métastases du tissu d'origine. La capacité d'hyperfixation du mercure apparaît ainsi comme un caractère constant des cancers.

Les tumeurs bénignes, au contraire, ne présentent pas cette propriété, ce qui permet de les distinguer des cancers, par scintigraphie au mercure.

Certaines lésions inflammatoires ont une capacité d'hyperfixation du mercure. Dans leur ensemble, il s'agit de lésions évolutives, les formes chroniques peu évolutives, tuberculeuses ou non, ne donnent pratiquement pas, comme on l'a vu, d'hyperfixation.

Enfin, les lésions classées sous la rubrique "lésions diverses", kystes, dystrophies, ne donnent pratiquement pas d'hyperfixation, seul un cas de métaplasie bronchique ayant donné un R supérieur à 1,30.

IV. ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE SUR LE TAUX DE FIXATION DU MERCURE

Nous avons eu la possibilité, chez 8 patients, de faire un examen scintigraphique avant et après thérapeutique. Nous présenterons les observations résumées de ces malades, puis un tableau comparatif des résultats, suivi d'une discussion.

1. CAS DE CANCERS TRAITES PAR CHIMIOOTHERAPIE

- M. Ren... (obs. n°106)

Malade de 38 ans. La première scintigraphie pulmonaire a lieu fin novembre 1968, à la suite de la découverte radiologique d'une opacité paratrachéale. On observe une image d'hyperfixation du mercure, ayant la même surface que l'opacité radiologique, et présentant un rapport $R=2,3$.

Pendant un mois et demi, le patient reçoit un traitement composé de Métothrexate, Endoxan Velbé et Cortancyl. A la fin du traitement on constate une réduction de l'image radiologique et une amélioration nette de l'état général. Le deuxième examen scintigraphique est effectué fin janvier 1969. L'image d'hyperfixation pathologique observée la première fois persiste mais ses dimensions sont plus petites et le rapport $R=1,8$. Le malade présentait un adéno-carcinome muco-sécrétant.

- M. Mor... (obs. n°25)

Malade de 53 ans ayant subi un premier examen scintigraphique à la suite de la découverte d'une sténose de la bronche lobaire supérieure gauche. On observait alors une large plage d'hyperfixation dans le champ gauche, avec $R=1,8$. La thoracotomie exploratrice révèle ensuite l'existence d'un carcinome indifférencié avec un poumon gauche totalement atelectasié. Après deux mois de traitement par Cyclophosphamide, l'image radiologique du champ gauche est quasi-normale, tandis que le deuxième examen scintigraphique montre une régression importante de la plage d'hyperfixation, et un rapport $R=1,4$.

2. CAS DE CANCERS TRAITES PAR RADIOTHERAPIE

- M. Conn... (obs. n°98)

La première scintigraphie est réalisée en juin 1965 chez ce malade âgé alors de 61 ans, après découverte radiologique d'une atélectasie du champ pulmonaire gauche et altération de l'état général. On trouve une image d'hyperfixation du champ gauche, avec $R=1,50$. Une biopsie bronchique montre un épithélioma obstruant presque complètement la bronche souche gauche. En fin d'année 1965, M. Coun... reçoit 4 500 R au Bétatron.

En mai 1966, l'atélectasie n'est plus visible, l'état général est amélioré et la deuxième scintigraphie faite à ce moment ne montre plus d'hyperfixation dans le champ gauche. R est passé de 1,5 à 1,0.

- M. Dub... (obs. n°100)

Cet homme d'une soixantaine d'années, a été hospitalisé en mars 1967 après examen radiographique montrant une opacité hilare et parahilaire droite. Le scintigramme montrait alors une image d'hyperfixation dans la même région, avec $R=1,6$. Une thoracotomie exploratrice révèle, le mois suivant, un épithélioma à petites cellules envahissant le pédicule vasculaire droit, inextirpable. Le malade est alors soumis à une radiothérapie (détail non communiqué). En juin 1967, l'état général s'est amélioré la radiographie montre une régression nette de l'image hilare droite. Sur le deuxième scintigramme (juillet 67), l'hyperfixation parahilaire droite est toujours visible, mais ses dimensions ont diminué, de même que le rapport R qui passe à 1,3.

Le malade est mort peu de temps après ce deuxième examen. La nécropsie a confirmé l'existence du cancer vu lors de l'exploratrice et montré la présence de nombreuses métastases, ainsi qu'une thrombose d'une grosse veine pulmonaire.

3. CAS DE CANCER TRAITE PAR CHIRURGIE

-M. Boul... (obs. n°146)

On découvre en février 1968, chez ce malade âgé de 69 ans, une volumineuse opacité radiologique de la partie haute du champ droit. La première scintigraphie donne une image d'hyperfixation élevée dans cette région ($R=2,0$). Une intervention a lieu en mars 1968 : lobectomie supérieure droite après mise en évidence d'un volumineux carcinome épidermoïde.

Le malade est amélioré jusqu'en décembre 1968. A partir de ce moment, l'état général s'altère à nouveau, une opacité radiologique du sommet droit réapparaît, et la scintigraphie effectuée en avril 1969 montre une image d'hyperfixation du sommet droit, plus petite que celle vue la première fois, mais fixant aussi intensément ($R=2,1$).

Le malade a été revu peu de temps après par le chirurgien et le diagnostic établi a été celui de récurrence in situ.

4. CAS D'INFLAMMATIONS TRAITEES PAR MEDICAMENTS

- M. Mar... (obs. n°6)

Agé de 62 ans, ce malade présente, début mai 1967, une opacité de la base droite à l'examen radiographique, et, sur les scintigraphies, une image d'hyperfixation avec $R=1,7$. Mis ensuite sous traitement antituberculeux, le patient subit une nouvelle scintigraphie en juillet 1967. La fixation persiste au même endroit, mais elle a diminué ($R=1,4$). Le malade avait été amélioré par le traitement, et l'origine tuberculeuse de sa lésion prouvée ultérieurement.

- M. Bar... (obs. n°185)

Ce patient présentait une pneumopathie aiguë lors de notre premier examen scintigraphique, fin juillet 1967. On observait une image d'hyperfixation avec $R=1,5$.

Après un traitement prolongé par l'albacycline, l'opacité radiologique disparaît. Sur le deuxième scintigramme, effectué en octobre 1967, on n'observe plus d'hyperfixation significative primitivement pathologique, et le rapport $R = 1,3$.

- Melle Ovar... (obs. n°221)

Vue en avril 1967, cette malade présentait des adénopathies hilaires bilatérales dont le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann a été établi ultérieurement. Avant traitement, la scintigraphie montrait des plages d'hyperfixation hilare bilatérale, avec $R=1,7$. Après trois mois de traitement par cortancyl, on constate une amélioration clinique et radiologique ; cependant que, sur la scintigraphie, on n'observe plus d'hyperfixation significative. $R=1,2$ au niveau des régions primitivement hyperfixantes.

5. DISCUSSION

Le nombre très restreint de cas examinés par scintigraphie avant et après traitement n'autorise évidemment pas l'établissement de conclusions d'ordre général.

On remarque cependant que, chez ces huit malades, porteurs de lésions diverses, ayant subi des thérapeutiques variées suivant leurs cas mais ayant tous été améliorés par le traitement, on constate conjointement une régression du rapport de fixation du mercure. Il semble difficile d'admettre que l'ensemble de ces résultats cohérents soit un effet du hasard. Il serait tentant, par ailleurs, de pouvoir disposer, par l'étude des variations du taux de fixation du mercure sur les lésions au cours du temps, d'une méthode permettant une évaluation de l'efficacité thérapeutique, notamment dans le cas des cancers. Seule l'étude d'un plus grand nombre de cas de sujets améliorés par la thérapeutique, mais aussi de patients non améliorés, ou sans thérapeutique entre deux examens, permettra de savoir si la scintigraphie au bichlorure de mercure, outre son intérêt diagnostique, peut être utilisée pour la surveillance des traitements.

Sujet	Nature de la lésion	traitement	R avant tt.	R après tt.	Efficacité du traitement
REN..	Adénocarcinome unicosecrétant	chimio- thérapie	2,3	1,8	+
MOR..	Carcinome épider- moïde	chimio- thérapie	1,8	1,4	+
CONN..	Epithélioma épidermoïde	Bétatron 4 500 R	1,5	1,0	+
DUB..	Epithélioma à petites cellules	radio- thérapie	1,6	1,3	+
BOUL..	Carcinome épider- moïde	exérèse chirurgical	2,0	2,1 un an après	Récidive
MAR...	Foyer tuberculeux	traitement anti-tuber- culeux	1,7	1,4	+
BAR...	Pneumopathie aigüe	antibio- thérapie	1,5	1,3	+
OVAR..	Maladie de Besnier Boeck-Schaumann	cortancyl	1,7	1,2	+

Tableau 9.

Variation du rapport de fixation, avant et
après traitement.

V. INTERET PRATIQUE DE LA SCINTIGRAPHIE THORACIQUE AU BICHLORURE DE MERCURE

Les résultats qui précèdent montrent que la scintigraphie au bichlorure de mercure 197 est un moyen d'exploration utilisable pour l'établissement du diagnostic en pathologie thoracique, et plus spécialement, pour le diagnostic des cancers.

Nous avons pu, par cette méthode, mettre en évidence la quasi totalité des cas de cancers explorés, (84 cas sur 86). Les cancers se manifestent, sur les scintigraphies, par des zones d'hyperfixation correspondant à leur localisation dans le thorax. Il s'agit là d'une propriété générale des cancers, ce qui présente un avantage pour le diagnostic, mais ne permet pas la distinction scintigraphique des variétés de tumeurs malignes.

Nous avons vu aussi que, contrairement à ce qu'on avait pu espérer, l'hyperfixation du mercure n'est pas une propriété spécifique des cancers et que certains états inflammatoires évolutifs tuberculeux ou non, peuvent donner des images scintigraphiques anormales, avec des rapports R qu'on ne peut distinguer de ceux trouvés dans les cas de tumeurs malignes. Il s'agit là d'un inconvénient pour le diagnostic par scintigraphie, atténué cependant par le fait que le diagnostic de la plupart des états inflammatoires évolutifs peut être obtenu par les procédés d'exploration classiques.

Ainsi, la découverte d'une image d'hyperfixation du mercure chez un malade préalablement exploré et ne paraissant pas présenter d'état inflammatoire évolutif au niveau du thorax, doit faire suspecter fortement l'existence d'un cancer.

Inversement, l'absence d'image d'hyperfixation élimine l'existence d'un cancer ayant des dimensions suffisantes pour être détecté. L'étude théorique des dimensions minimales permettant la détection d'un cancer ou de toute autre lésion hyperfixante, est difficile. Nous avons vu que deux cancers de petites dimensions n'avaient pu être mis en évidence. Suivant notre expérience, nous pensons qu'un cancer doit avoir au moins 3 ou 4 cm de diamètre pour être vu sur les scintigraphies. Cette limite d'exploration, liée au pouvoir de résolution de l'appareil, ne permet pas d'éliminer formellement l'existence, en l'absence d'hyperfixation, d'une lésion néoplasique.

Pour ces raisons, nous pensons que la scintigraphie au mercure ne peut être actuellement employée pour le dépistage systématique des cancers intra-thoraciques. Utilisée, au contraire, après une exploration par les méthodes classiques, elle peut apporter des informations majeures pour l'établissement d'un diagnostic de cancer.

Chez huit malades, des scintigraphies réalisées avant et après traitement, ont montré des changements de fixation du mercure. Chez des cancéreux relativement améliorés par la thérapeutique, on a constaté une baisse du rapport de fixation. Si ces observations sont actuellement trop peu nombreuses pour aboutir à des applications pratiques, leur éventuelle confirmation par d'autres recherches permettrait d'utiliser la scintigraphie au mercure pour le contrôle et la surveillance de l'évolution des lésions donnant une hyperfixation, donc des cancers.

Nous terminerons ce chapitre par deux remarques d'intérêt pratique. Il est nécessaire de se rappeler que le thorax fixe, à l'état normal, le mercure. Cette fixation est variable et inhomogène, elle peut atteindre un rapport R s'élevant jusqu'à 1,30 en dehors de toute lésion. Nous rappelons par ailleurs que nos résultats ont été obtenus dans des conditions précises d'examen, décrites dans le chapitre consacré aux méthodes. Les résultats pourront être différents si, par exemple, on utilise des collimateurs focalisés, ou si les enregistrements scintigraphiques se font à des moments différents de celui que nous avons choisi et fixe à 48 heures après l'injection du mercure radioactif.

RESUME

ET CONCLUSIONS

Ce travail est le fruit de l'expérience que nous avons acquise dans l'utilisation de la scintigraphie au bichlorure de mercure 197 pour le diagnostic des cancers thoraciques.

Nous avons d'abord décrit la méthode employée pour obtenir, à l'aide du $^{197}\text{HgCl}_2$, des scintigraphies thoraciques interprétables. Il s'agit d'une méthode relativement simple et reproductible, reposant sur des critères d'ordre physique, physiologique, physiopathologique, technologique, toxicologique et dosimétrique.

Dans la deuxième partie de l'ouvrage, nous avons exposé les résultats obtenus, en utilisant systématiquement cette méthode d'examen, chez quelques sujets sains et chez 194 malades dont le diagnostic a pu être établi d'une façon certaine.

En comparant la fixation thoracique du mercure chez les sujets sains et chez les malades, en confrontant la valeur du rapport de fixation sur une lésion, à la nature anatomo-pathologique de celle-ci, on a pu mettre en évidence quelques faits d'intérêt pratique.

Tous les cancers thoraciques étudiés, à l'exception de deux dont les dimensions étaient inférieures à 4 cm (84 cas sur 86), ont présenté une hyperfixation du mercure qui les a rendus décelables par scintigraphie. Cette hyperfixation ne paraissait dépendre ni de l'origine de ces cancers, ni de leur variété histologique, ni de leur situation dans le thorax.

Cependant, l'hyperfixation du mercure n'est pas spécifique aux cancers. Nous avons pu la constater dans des cas d'inflammation évolutive, ainsi que dans un cas de métaplasie bronchique, où les lésions ont fixé le mercure d'une façon comparable à celles des cancers.

Dans tous les autres cas étudiés (tumeurs bénignes, inflammations chroniques, kystes, dystrophies) aucune hyperfixation n'a pu être observée.

Du fait de l'impossibilité de mettre en évidence des lésions de petites dimensions, inférieures à 4 cm de diamètre, il est évident que la scintigraphie au mercure ne peut être utilisée comme méthode unique de dépistage systématique des tumeurs malignes. Par contre, si un patient présente une lésion de grande dimension, visible par exemple sur les radiographies, et si on ne constate pas sur les scintigraphies d'hyperfixation au niveau de cette lésion,

le diagnostic de cancer sera pratiquement écarté. Inversement, une hyperfixation du mercure se produisant chez un sujet ne présentant, au cours d'examens classiques répétés, aucun signe de maladie inflammatoire évolutive, évoque avec une grande probabilité l'existence d'un cancer localisé au niveau de la région correspondant à l'hyperfixation.

Ainsi, bien que la capacité d'hyperfixation du mercure ne soit pas spécifique des tumeurs malignes, les scintigraphies réalisées à l'aide du $^{197}\text{HgCl}_2$ pourront, dans certains cas, en association avec les autres moyens classiques d'investigations, participer d'une manière appréciable et parfois décisive, à l'établissement du diagnostic de néoplasme thoracique.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris
J. MALLET

Vu le Doyen Honoraire de la Faculté
de Médecine de Paris
G. BROUET

Vu le Président de Thèse
C. KELLERSHOHN

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAM, K.R., : Br. J. Pharmacol. 6 (1951) 483
2. BLAU, M., M.A. BENDER : Radiomercury 203 labeled neohydrin.
A new agent for tumor localization. Int. J. Appl. Rad.4 (1959) 154
3. BORGHGRAEF, R.R.M., R.H. KESSLER, R.F. PITTS : Plasma regression,
distribution and excretion of radiomercury in relation to
diuresis, following intravenous administration of ^{203}Hg labeled
chloromerodrin to the dog.
J. Clin. Invest. 35 (1956) 1055
4. DELISLE, M.J. et J. VALEYRE : Scintigraphie au bichlorure de
mercure.
Ann. Med. Reims. 6 (1969) 207
5. DESGREZ, A., C. RAYNAUD, et C. KELLERSHOHN : Utilisation de
composés mercuriels radioactifs pour l'exploration fonctionnelle
rénale.
Ann. Fac. Sci. Clermont-Ferrand. Phys. 7ème fasc. Tome V, n°14,
p. 33.
6. DUVAL, C. : Le mercure. Presses Universitaires de France. 1968.
7. FREOUR, P., P. BLANQUET, M. BERNADOU, P. CHOMY, T. NACEF, et
H. CHILDER :
Peut-on diagnostiquer et localiser une tumeur maligne pulmonaire
avec l'aide des radioisotopes ? Résultats d'une expérience avec
 ^{197}Hg .
Soc. Fr. Path. Resp. Séance du 11 mai 1969 . A paraître.
8. GARDEL, J., R. ISAAC, C. RAYNAUD, C. KELLERSHOHN :
Détection scintigraphique des tumeurs malignes à l'aide du
bichlorure de mercure.
Nos premiers résultats dans le domaine O.R.L.
Ann. Oto-laryngol. (Paris) 84 (1967) 633
9. GROSSMANN, J., R.E. WEBSTON, R.A. LEHMANN, J.P. HALPERIN,
T.D. ULLMANN, L. LEITER :
J. Clin. Invest. 30 (1951) 1208
10. HARRIS, C.C., H.R. ROHRER :
Letter to the Editor.
J. Nucl. Med. 5 (1964) 317 - 318

11. ISAAC, R., C. RAYNAUD, C. KELLERSHOHN :
Détection scintigraphique des tumeurs malignes à l'aide du $^{197}\text{HgCl}_2$.
Nuclear Medizin VII (1968) 97
12. ISAAC, R., M. Van QUAETHEN, C. RAYNAUD et P. BLANCHON :
Scintigraphies pulmonaires au $^{197}\text{HgCl}_2$ au cours d'atteintes
néoplasiques et infectieuses du poumon.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 23 (1969) 771
13. ISAAC, R., C. RAYNAUD, M. RYMER, O. MONOD :
Scintigraphies pulmonaires au $^{197}\text{HgCl}_2$.
Résultats cliniques
A paraître dans J. Fr. Med. Chir. Thor.
14. JOHNSTON, G.S., A.L. LARSON, H.W. McCURDY :
Tumor localization in the nasopharynx using radiomercury labeled
chloromerodrin.
J. Nucl. med. 6 (1965) 549
15. KELLERSHOHN, C., D. COMAR et C. LE POEC :
Détermination of mercury content of human blood by activation
analysis.
J. Lab. Cl. Med. 66 (1965) 168
16. LAMY, P., C. BURG., J. MARTIN, D. ANTHOINE, J.M. BERTHEAU,
J.P. MONNEAU, G. VAILLANT et Mme D. VAILLANT:
La scintigraphie pulmonaire au $^{197}\text{HgCl}_2$. (Premières impressions
à propos de 100 observations).
Ste. Fr. de Pathol. Respir. Séance du 17.11.68. A paraître.
17. Mac AFEE, J.G., H.N. WAGNER J. :
Radiology 75 (1960) 820
18. MILNOR, P., G. BURCH, S. THREEFOOT, G. BERENSON :
Considerations of renal, hepatic and extremital arteriovenous
differencies in concentrations of a mercurial diuretic.
J. Clin. Invest. 29 (1950) 72
19. MORIN, P.P., P. de VERNEJOUL, A. DESGREZ :
Réalisation et étude d'un collimateur défocalisé. Proposition
de caractéristiques pratiques pour définir un détecteur en
scintigraphie.
J. Biol. Med. Nucl. (1968) 3 (13) 11/16

20. PAVEL, D., L. IONITA TEODORASCU :
Letter to the Editor.
J. Nucl. Med. (1969) 697-698
21. RAYNAUD, C., A. DESGREZ, C. KELLERSHOHN :
Exploration rénale à l'aide de la néohydrine et du bichlorure
de mercure marqués aux mercures ^{197}Hg et ^{203}Hg in
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Urban und
Schwartzberg. München und Berlin . Tome V (1963) p. 317
22. RAYNAUD, C., R. ISAAC, M. RYMER, P. BLANCHON, O. MONOD,
C. KELLERSHOHN :
Scintigraphies pulmonaires au $^{197}\text{HgCl}_2$.
J. Fr. Med. Chir. Thor. XXI n°7 (1967)² 21.
23. RAYNAUD, C., A. DESGREZ, C. KELLERSHOHN :
Measurement of renal mercury uptake by external counting :
separate functional testing of each kidney.
J. Urol. 99 (1968) 248-263
24. RYMER, M., R. ISAAC, C. RAYNAUD, C. KELLERSHOHN, O. MONOD :
Scintigraphies pulmonaires au mercure radioactif.
J. Fr. Med. Chir. Thor. XXI (1967) 129
25. SMITH, M.E., C.C. HARRIS, H.R. ROHRER :
Calculation of local energy deposition due to electron capture
and internal conversion. J. Nucl. Med. 7 (1966) 23-31
26. SODEE, D.B. : Selective neoplasm localization with mercury ^{197}Hg
neohydrin.
IAEA Symposium on Medical Radioisotope Scanning. Athènes 1964.
27. SODEE, D.B. : Delineation of anatomic structures and the
detection of carcinoma utilizing low energy mercury labeled
chloromerodrin. In: Radioactive Isotope in Klinik und Forschung
Tome IV (1964) p.167.
28. WOLF, R., J. FISCHER : Szintigraphische Untersuchungen mit
 $^{197}\text{HgCl}_2$
45 Dtsch. Röntgenkongress, Wiesbaden 1964. p. 57. G. Thieme.
Stuttgart 1965.

29. WOLF, R., J. FISCHER : Tumorszintigraphie mit radioaktiven Quecksilberverbindungen ($^{197}\text{HgCl}_2$; Neohydrin).
2. Tagung Ges. Nuclearmed. 22-24. 10. 1964. Heidelberg.
30. HINE, G.J. edit : Instrumentation in Nuclear Medicine.
Academic Press.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

DEDICACES - REMERCIEMENTS

INTRODUCTION

A. Historique

B. Présentation

1. Les intentions

2. Le plan de l'ouvrage

PREMIERE PARTIE

A. Les bases de la méthode

I. Bases physiologiques et physiopathologiques

1. Généralités

2. Distribution du mercure dans l'organisme après
injection intraveineuse

a) Sang

b) Urines

c) Fecès

d) Foie et rate

e) Reins

f) Poumons

g) Coeur

h) Autres organes

i) Cinétique de la fixation sur certains foyers
lésionnels.

3. Mécanisme de la fixation du mercure sur les organes
et sur certains foyers lésionnels.

4. Conséquences pratiques

II. Bases physiques

1. Production d'isotopes radioactifs du mercure

2. Les avantages du mercure 197

3. Moyens d'augmenter le pourcentage du mercure 197

4. Conclusion et conséquences pratiques.

III. Toxicité et dosimétrie

1. Toxicité
2. Dosimétrie

IV. Problèmes de technique

1. Généralités
2. Problèmes de collimation
3. Problèmes de lecture des documents scintigraphiques
 - a) Repérage d'une zone de fixation anormale
 - b) Evaluation du taux de fixation - le rapport R
 - c) Raisons du choix du rapport R.

B. Méthode

1. Introduction
2. Le radio-élément utilisé
 - a) Origine - Conservation
 - b) Administration
 - c) Posologie
3. L'appareillage utilisé
4. Conduite de l'examen
5. Lecture du document final

DEUXIEME PARTIE

I. Généralités sur l'ensemble des patients examinés

II. Scintigraphie thoracique au bichlorure de mercure chez le sujet normal

1. Introduction
2. Scintigramme thoracique de l'homme adulte
 - a) Forme
 - b) Dimensions
 - c) Détail des images
 - α - Les champs pulmonaires
 - β - Le médiastin
3. Cas des thorax courts
4. Le scintigramme thoracique de la femme
5. Le scintigramme thoracique de l'enfant
6. Incidences particulières
7. Etude quantitative

III. Scintigraphie thoracique au bichlorure de mercure chez les malades.

1. Présentation d'ensemble
2. Cancers primitifs
3. Cancers secondaires
4. Tumeurs bénignes
5. Lésions tuberculeuses intra-thoraciques
6. Inflammations non-tuberculeuses
7. Lésions thoraciques diverses
8. Discussion des résultats
 - a) Les cancers primitifs
 - b) Les cancers métastatiques
 - c) Les tumeurs bénignes
 - d) Les tuberculoses
 - e) Les inflammations non-tuberculeuses
 - f) Les lésions diverses
9. Conclusions

IV. Etude de l'influence de la thérapeutique sur le taux de fixation du mercure

1. Cas de cancers traités par chimiothérapie
2. Cas de cancers traités par radiothérapie
3. Cas de cancer traité par la chirurgie
4. Cas d'inflammations traitées par médicaments
5. Discussion

V. Intérêt pratique de la scintigraphie thoracique au bichlorure de mercure

RESUME ET CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

